SIEMENS

Thromborel® S

Human thromboplastin containing calcium

See shaded sections - updated information versus edition from November 2005

Intended Use

Thromborel® S Reagent is used for the determination of the prothrombin time (PT) according to Quick and, in conjunction with the relevant deficient plasmas, for the determination of the activity of coagulation factors II, V, VII and X.

Summary and Explanation

The prothrombin time measured with Thromborel® S Reagent is a rapid, sensitive screening test for coagulation disorders in the domain of the extrinsic system (Factors II, V, VII and X). Due to its high sensitivity for these coagulation factors Thromborel® S Reagent is especially well suited for:

– The induction and monitoring of oral anticoagulant therapy[1-3].
– Diagnosing genetically caused deficiencies in coagulation factors of the extrinsic system.
– Diagnosing acquired deficiencies in coagulation factors.
– Checking the synthesis performance of the liver in hepatic diseases.

With Thromborel® S Reagent and the relevant deficient plasma, it is possible to determine the activity of coagulation factors II, V, VII and X.

Additionally, various photo-optical coagulation analyzers are able to derive the fibrinogen value from the determination of the prothrombin time.

Principle of the Method

The coagulation process is triggered by incubation of plasma with the optimal amount of thromboplastin and calcium. The time to formation of a fibrin clot is then measured.

Reagents

Materials provided

10 x → 4 mL, REF OUHP 29
10 x → 10 mL, REF OUHP 49

Each pack of Thromborel® S contains a table of lot- and analyzer-specific ISI values.

Composition

Thromborel® S Reagent: lyophilized human placental thromboplastin (≤ 60 g/L), calcium chloride (approx. 1.5 g/L), stabilizers

Preservatives: Gentamicin (0.1 g/L),
5-chloro-2-methyl-4-isothiazol-3-one and
2-methyl-4-isothiazol-3-one (< 15 mg/L)

Warnings and Precautions

1. For *in-vitro* diagnostic use only.
2. Thromborel® S Reagent is prepared from human placenta. During the manufacturing process, steps are taken to remove and/or inactivate any viruses which may be present. Nevertheless, since absence of infectious agents cannot be proven, all materials obtained from human tissue or body fluids should always be handled with due care, observing the precautions recommended for biohazardous material.

Reagent Preparation

Reconstitute Thromborel® S Reagent with the amount of distilled or deionized water stated on the vial label and warm to +37 °C before use. Please note: after reaching +37 °C the reagent must be incubated at this temperature for 30 minutes, even if it is warmed at another temperature on certain analyzers. Before use the reagent should be mixed carefully.

Storage and Stability

Store Thromborel® S Reagent unopened at +2 to +8 °C and use by the expiry date given on the label.

Stability after reconstitution:

at +37 °C	8 hours (opened vial)
at +15 to +25 °C	2 days (opened vial)
at +2 to +8 °C	5 days (closed vial)

Information about on-board stability is specified in the Reference Guides (Application Sheets) for the different coagulation analyzers.

Note on reagent expiration: Control values outside the assigned range for the control used (e.g., Control Plasma N) are an indicator of reagent expiration.

Materials required but not provided

Control Plasma N or Dade® Ci-Trol® Level 1
Control Plasma P, Dade® Ci-Trol® Level 2 or Dade® Ci-Trol® Level 3
PT-Multi Calibrator* (Refer to the Instructions for Use for details on use)
Standard Human Plasma or fresh normal plasma[3] for determining the reaction time of normal plasma
Sodium citrate solution (0.11 mol/L, 3.2 %) for blood collection
Distilled or deionized water without preservatives
Plastic tubes
Plastic transfer pipettes
Pipettes for precise measurement of 10.0 mL, 1.0 mL, 0.20 mL and 0.10 mL
Coagulation analyzer

Equipment

Thromborel® S Reagent can be used manually or on automated coagulation analyzers. Siemens Healthcare Diagnostics provides Reference Guides (Application Sheets) for several coagulation analyzers. The Reference Guides (Application Sheets) contain analyzer/assay specific handling and performance information which may differ from that provided in these Instructions for Use. In this case, the information contained in the Reference Guides (Application Sheets) supersedes the information in these Instructions for Use. Please also consult the instruction manual of the instrument manufacturer!

Specimen Collection and Preparation

Carefully mix 1 part sodium citrate solution (0.11 mol/L) with 9 parts venous blood, avoiding the formation of foam.

Centrifuge the blood specimen at 1500 x g for no less than 15 minutes at room temperature.

Store in an unopened tube at room temperature. Do not store on ice or at +2 to +8 °C as cold activation of F VII may alter results.

Plasma should be tested within 24 hours of blood collection. Samples should not stand at +37 °C for more than five minutes. If the patient is on both heparin and coumarin-based anticoagulant therapy, the results may vary with time of storage.

Please refer to CLSI document H21-A5 for detailed information on sample preparation and storage[4].

Procedure

Manual Testing:

Pipette into a test tube prewarmed to +37 °C	
Citrated plasma	100 µL
Incubate for 1 minute at +37 °C	
Thromborel® S Reagent (warmed to +37 °C)	200 µL
On addition of Thromborel® S Reagent start stop-watch or timer on the coagulation analyzer and determine the coagulation time.	

Internal Quality Control

Normal range: Control Plasma N or Dade® Ci-Trol® Level 1
Therapeutic range: Control Plasma P, Dade® Ci-Trol® Level 2 or Dade® Ci-Trol® Level 3

Two levels of quality control material (normal and pathological range) have to be measured at start of the test run, with each calibration, upon reagent vial changes and at least every eight hours on each day of testing. The control material should be processed as a sample. Each laboratory should establish its own QC ranges based on the assigned values and ranges provided by the control manufacturer or based on values determined by the laboratory.

If control values are found outside the defined range, check the instrument, reagent and calibration for problems. Do not release patient results until the cause of deviation has been identified and corrected.

Results

The results can be reported in seconds, in % of norm, as prothrombin ratio (PR) or as International Normalized Ratio (INR). To obtain the prothrombin ratio, the reaction time of the sample is divided by the reaction time of the normal plasma pool (e.g., Standard Human Plasma):

$$PR = \frac{\text{Reaction time of sample (seconds)}}{\text{Reaction time of normal plasma (seconds)}}$$

If the prothrombin ratio is determined using a normal plasma which does not have a PR of 1.0, the PR of this plasma has to be taken into account in the calculation:

$$PR = \frac{\text{Reaction time of sample (seconds) x PR of normal plasma}}{\text{Reaction time of normal plasma (seconds)}}$$

The prothrombin ratio can be converted into internationally comparable values by means of the International Sensitivity Index (ISI). The result obtained is in International Normalized Ratio (INR): $INR = PR^{ISI}$

Thromborel® S Reagent is calibrated against the international reference thromboplastin preparations in test runs on normal plasmas and plasmas of donors on oral anticoagulants in the stable phase. The ISI value for Thromborel® S Reagent is stated in the lot-dependent Table of Assigned Values.

Establishment of the Reference Curve in % of norm

Refer to the Reference Guide (Application Sheet) for your analyzer for calculation using % of norm.

Derived Fibrinogen

Using Thromborel® S Reagent and the appropriate assay on Siemens photometric coagulation analyzers or Sysmex® coagulation analyzers, the fibrinogen concentration may be derived by analyzing the change in optical signal during prothrombin time determinations, using a derived fibrinogen calibration curve. This calibration curve (master curve) is provided in the lot-dependent Table of Assigned Values.

Limitations of the Procedure

Normal samples spiked with heparin concentrations exceeding 0.6 U/mL produced abnormal results. However, Thromborel® S Reagent may be used to monitor the administration of overlapping dosages of heparin and oral anticoagulants. In thrombolysis therapy, derived fibrinogen and fibrinogen determination according to Clauss may deviate and should be considered in therapy control. Inhibitors of the Lupus type anticoagulant can influence prothrombin time and lead to INRs that do not accurately reflect the true level of anticoagulation[5]. The choice of anticoagulant (i.e. oxalate instead of citrate) and the condition of the specimen (e.g hemolyzed, lipemic, parenteral feeding, etc.) may affect results. The latter is particularly true for PT measurements done with optical instruments. Hirudin or other direct thrombin inhibitors in therapeutic dose result in prolonged prothrombin times[6-8].

Siemens has validated use of these reagents on various analyzers to optimize product performance and meet product specifications. User defined modifications are not supported by Siemens as they may affect performance of the system and assay results. It is the responsibility of the user to validate modifications to these instructions or use of the reagents on analyzers other than those included in Siemens Application Sheets or these Instructions for Use.

Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

Expected Values

Values for healthy individuals vary from laboratory to laboratory depending on the technique used. Therefore, each laboratory should establish its own reference intervals based on the procedure and coagulation analyzers used.

In a study of ostensibly healthy subjects (n = 138) the following reference interval (5^{th} - 95^{th} percentile) was determined:

Sysmex® CA-7000 system: Central 90 % reference interval: 10.4 to 12.6 seconds

Derived fibrinogen[9]:	1.8 - 3.5 g/L
% of norm[10]:	70 - 130 %

Therapeutic Ranges

Therapeutic ranges for INR may vary depending on the indication of oral anticoagulant therapy[2].

Specific Performance Characteristics

Precision

The precision of the PT determination is highly dependent on the method used. The precision of Thromborel® S Reagent on the BCT** System was estimated by assaying normal and pathological control plasmas over a five day period, one run per day in replicates of eight. In a study the within-run precision ranged from 0.7 % to 1.2 %, and the inter-assay precision ranged from 1.5 % to 2.2 %.

Method Comparison

A comparison of Thromborel® S Reagent with the British Comparative Thromboplastin yielded a correlation coefficient of 0.979, with good numerical agreement of the values in percent of norm[11].

Bibliography

1. Quick AJ, Stanly-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. Am J Med Sci. 1935;190:501-11.
2. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest. 2001;119:8S-21S.
3. Poller L. The prothrombin time. WHO/LAB/98.3. 1998.
4. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document H21-A5 (ISBN 1-56238-657-3). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 1908781898 USA, 2008.

5. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. Br J Haematol. 2001;115:672-8.
6. Tobu M, Iqbal O, Messmore HL, et al. Influence of different anticoagulant agents on fibrinopeptide A generation. Clin Appl Thromb Hemost. 2003;9:273-92.
7. Fenyvesi T, Joerg I, Harenberg J. Influence of Lepirudin, Argatroban, and Melagatran on prothrombin time and additional effect of oral anticoagulation. Clin Chem. 2002;48:1791-4.
8. Tobu M, Iqbal O, Hoppensteadt D, et al. Anti-Xa and anti-IIa drugs alter International Normalized Ratio measurements: Potential problems in the monitoring of oral anticoagulants. Clin Appl Thromb Hemost. 2004;10:301-9.
9. Wagner C, Dati F. Fibrinogen. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998:609-12.
10. Wagner C, Dati F. Prothrombin time (PT) test. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998:599-601.
11. Barthels M, Bruhn HD, Duckert F, et al. Bestimmung der Thromboplastinzeit mit einem neuen standardisierten Thromboplastin aus menschlicher Plazenta: Ergebnisse einer kooperativen Studie. J Clin Chem Clin Biochem. 1987;25:267-80.

* not available in the US

** BCT is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics.

Thromborel, Dade and Ci-Trol are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.
Sysmex is a registered trademark of SYSMEX CORPORATION.

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

USA Distributor: Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
Newark, DE 19714 U.S.A.

Edition June 2008

Thromborel® S

Calciumhaltiges Human-Thromboplastin

Schattierte Abschnitte - Aktualisierte Informationen gegenüber der Ausgabe November 2005

Anwendungsbereich

Thromborel® S Reagenz dient zur Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick und zusammen mit den entsprechenden Mangelplasmen zur Bestimmung der Aktivität der Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X.

Diagnostische Bedeutung

Die Messung der TPZ mit Thromborel® S Reagenz dient als schneller und empfindlicher Screening-Test auf Gerinnungsstörungen im Bereich des exogenen Systems (Faktoren II, V, VII und X). In seiner hohen Empfindlichkeit für diese Gerinnungsfaktoren ist Thromborel® S Reagenz besonders gut geeignet zur:

- Einstellung und Kontrolle der oralen Antikoagulanzientherapie[1-3].
- Erfassung genetisch bedingter Mängel an Gerinnungsfaktoren des exogenen Systems.
- Erfassung von erworbenen Mängeln an Gerinnungsfaktoren.
- Überprüfung der hepatischen Syntheseleistung bei Lebererkrankungen.

Mit Thromborel® S Reagenz und dem entsprechenden Mangelplasma lässt sich die Aktivität der einzelnen Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X bestimmen.

Verschiedene photo-optische Gerinnungsmessgeräte sind zusätzlich in der Lage, den Fibrinogenwert während der Bestimmung der Thromboplastinzeit abzuleiten.

Prinzip der Methode

Durch Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge Thromboplastin und Calcium wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst; die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels wird gemessen.

Reagenzien

Inhalt der Handelspackungen

10 x → 4 ml, REF OUHP 29

10 x → 10 ml, REF OUHP 49

Jede Packung Thromborel® S enthält eine Tabelle chargen- und gerätespezifischer ISI-Werte.

Zusammensetzung

Thromborel® S Reagenz: lyophilisiertesThromboplastin aus Human-Plazenta (≤ 60 g/l), Calciumchlorid (ca. 1,5 g/l), Stabilisatoren

Konservierungsmittel: Gentamicin (0,1 g/l),
5-Chlor-2-methyl-4-isothiazol-3-on und
2-Methyl-4-isothiazol-3-on (< 15 mg/l)

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

1. Nur zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung.
2. Thromborel® S Reagenz wird aus menschlichen Plazenten hergestellt. Während der Herstellung werden durch bestimmte Verfahrensschritte eventuell vorhandene Viren entfernt und/oder inaktiviert. Unabhängig davon sollten alle aus menschlichem Gewebe oder Körperflüssigkeiten gewonnenen Materialien wegen nie völlig auszuschließender Gefährdung durch Krankheitserreger mit angemessener Sorgfalt unter Einhaltung der bei Biogefährdung empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen gehandhabt werden.

Vorbereitung der Reagenzien

Thromborel® S Reagenz wird in der auf dem Etikett angegebenen Menge destillierten oder entionisierten Wasser aufgelöst und vor Gebrauch auf +37 °C erwärmt. Bitte beachten: nach Erreichen von +37 °C muss das Reagenz 30 Minuten lang bei dieser Temperatur inkubiert werden, auch wenn es auf bestimmten Geräten bei einer anderen Temperatur gehalten wird.

Reagenzien vor Gebrauch vorsichtig mischen.

Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen

Thromborel® S Reagenz ist ungeöffnet bei +2 bis +8 °C zu lagern und bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum verwendbar.

Stabilität nach Rekonstitution:

bei +37 °C	8 Stunden (offene Flasche)
bei +15 bis +25 °C	2 Tage (offene Flasche)
bei +2 bis +8 °C	5 Tage (geschlossene Flasche)

Die Angaben zur Stabilität auf dem Gerät sind in den Referenzhandbüchern (Applikationsvorschriften) für die einzelnen Gerinnungsmessgeräte aufgeführt.

Hinweis auf Verfall des Reagenzes: Kontrollwerte außerhalb des Sollbereichs der verwendeten Kontrolle (z. B. Kontroll-Plasma N) sind ein Hinweis für den Verfall des Reagenzes.

Zusätzlich benötigte Materialien

Kontroll-Plasma N oder Dade® Ci-Trol® Level 1

Kontroll-Plasma P, Dade® Ci-Trol® Level 2 oder Dade® Ci-Trol® Level 3

PT-Multi Calibrator* (Einzelheiten zum Gebrauch entnehmen Sie bitte der Gebrauchsanweisung)

Standard-Human-Plasma oder frisches Normalplasma[3] zur Bestimmung der Reaktionszeit des Normalplasmas

Natriumcitrat-Lösung (0,11 mol/l bzw. 3,2 %ig) für die Blutentnahme

Destilliertes oder entionisiertes Wasser ohne Konservierungsstoffe

Kunststoffröhrchen

Kunststoffpipetten für den Probentransfer

Pipetten für das genaue Abmessen von 10,0 ml, 1,0 ml, 0,20 ml und 0,10 ml

Gerinnungsmessgerät

Geräte

Thromborel® S Reagenz kann manuell oder an automatischen Gerinnungsmessgeräten verwendet werden. Siemens Healthcare Diagnostics stellt für verschiedene Gerinnungsmessgeräte Referenzhandbücher (Applikationsvorschriften) zur Verfügung. Diese enthalten geräte-/testspezifische Informationen zur Abarbeitung und zu Leistungsdaten, die von den Informationen in dieser Gebrauchsanweisung abweichen können. In diesem Fall ersetzen die Informationen in den Referenzhandbüchern (Applikationsvorschriften) die Informationen in dieser Gebrauchsanweisung.

Bitte beachten Sie auch die Bedienungsanleitung des Geräteherstellers!

Untersuchungsmaterial

Zur Plasmagewinnung 1 Teil Natriumcitrat-Lösung (0,11 mol/l) mit 9 Teilen Venenblut sorgfältig unter Vermeidung von Schaumbildung mischen.

Die Blutprobe soll bei 1500 x g für nicht weniger als 15 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert werden.

Im ungeöffneten Abnahmeröhrchen bei Raumtemperatur lagern. Nicht auf Eis oder bei + 2 bis +8 °C lagern, da eine Kälteaktivierung von F VII die Ergebnisse verändern könnte.

Das Patientenplasma sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Blutabnahme analysiert werden. Bei + 37 °C dürfen die Proben nicht länger als 5 Minuten stehen bleiben. Bei Patienten mit Heparin und Coumarin basierter Antikoagulanzientherapie können die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Standzeit variieren.

Genaue Angaben zur Probenentnahme und -lagerung entnehmen Sie bitte dem CLSI-Dokument H21-A5[4].

Testdurchführung

Manuelle Durchführung:

In ein auf +37 °C vorgewärmtes Teströhrchen pipettieren	
Citratplasma	100 µl
1 Minute bei +37 °C inkubieren	
Thromborel® S Reagenz (auf +37 °C temperiert)	200 µl
Mit Zugabe von Thromborel® S Reagenz Stoppuhr bzw. Messstelle am Gerinnungsmessgerät starten und die Gerinnungszeit bestimmen.	

Interne Qualitätskontrolle

Normalbereich: Kontroll-Plasma N oder Dade® Ci-Trol® Level 1

Pathologischer Bereich: Kontroll-Plasma P, Dade® Ci-Trol® Level 2 oder Dade® Ci-Trol® Level 3

Zu Beginn des Testlaufes, bei jedem Wechsel der Reagenzfläschen, nach jeder Kalibration und mindestens alle 8 Stunden an jedem Testtag müssen zwei Kontrollen (eine im Normalbereich und eine im pathologischen Bereich) gemessen werden. Das Kontrollmaterial sollte wie die Probe behandelt werden. Jedes Labor sollte entweder anhand der vom Hersteller der Kontrollen angegebenen Sollwerte und -bereiche oder anhand im Labor bestimmter Kontrollwerte seinen eigenen Qualitätskontrollbereich festlegen.

Liegt der gemessene Kontrollwert außerhalb des vorher festgelegten Kontrollbereiches, sollten Geräte, Reagenzien und Kalibration überprüft werden. Die Ergebnisse der Patientenproben dürfen nicht freigegeben werden, bevor der Grund der Abweichung eruiert und korrigiert wurde.

Auswertung

Das Messergebnis kann in Sekunden, in % der Norm, als Prothrombin-Ratio (PR) oder in der Internationalen Normalisierten Ratio (INR) angegeben werden. Für die Prothrombin-Ratio wird die Reaktionszeit der Probe durch die Reaktionszeit des Normalplasmapools (z. B. Standard-Human-Plasma) dividiert:

$$PR = \frac{\text{Reaktionszeit der Probe (sek)}}{\text{Reaktionszeit des Normalplasmas (sek)}}$$

Wird zur Bestimmung der Prothrombin-Ratio ein Normalplasma eingesetzt, das keine PR von 1,0 hat, muss die PR dieses Plasmas berücksichtigt werden:

$$PR = \frac{\text{Reaktionszeit der Probe (sek) x PR des Normalplasmas}}{\text{Reaktionszeit des Normalplasmas (sek)}}$$

Die Prothrombin-Ratio kann durch Verwendung des Internationalen Sensitivitäts-Index (ISI) auf international vergleichbare Werte umgerechnet werden. Dadurch erhält man die Internationale Normalisierte Ratio (INR): $INR = PR^{ISI}$

Thromborel® S Reagenz wird an internationalen Thromboplastin-Referenzpräparationen durch Bestimmung von Normalplasmen und Plasmen oral antikoagulierter Patienten in der stabilen Phase kalibriert. Der ISI-Wert für Thromborel® S Reagenz wird in der chargenabhängigen Wertetabelle angegeben.

Erstellung der Bezugskurve in % der Norm

Zur Berechnung des Ergebnisses in % der Norm beachten Sie bitte das Referenzhandbuch (die Applikationsvorschrift) für Ihr Gerinnungsmessgerät.

Abgeleitetes Fibrinogen

Bei Verwendung des Thromborel® S Reagenz und eines geeigneten Tests zusammen mit photooptisch messenden Siemens oder Sysmex® Gerinnungsmessgeräten kann auch die Fibrinogenkonzentration durch Analyse der Veränderung im optischen Signal während der Thromboplastinzeit-Bestimmung abgeleitet werden. Dazu muss die Masterkurve für abgeleitetes Fibrinogen aus der chargenabhängigen Wertetabelle als Kalibrationskurve eingegeben werden.

Einschränkungen der Testdurchführung

Mit Heparin aufgestockte Normalproben werden ab ca. 0,6 U/ml nicht mehr im Referenzbereich gefunden. Jedoch ist Thromborel® S Reagenz für die Kontrolle der überlappenden Therapie mit Heparin und oralen Antikoagulanzien während der Einstellungsphase geeignet. Bei Thrombolysetherapie können Abweichungen zwischen dem abgeleiteten Fibrinogen und der Fibrinogenbestimmung nach Clauss auftreten, die bei der Therapiekontrolle zu beachten sind. Inhibitoren wie Lupus Antikoagulans können die Thromboplastinzeit beeinflussen und zu INR-Werten führen, die nicht den genauen Wert der Antikoagulazion wiedergeben[5]. Die Ergebnisse können außerdem durch das gewählte Antikoagulans (z. B. Oxalat anstelle von Citrat) beeinflusst werden, sowie durch die Beschaffenheit der Probe (z. B. hämolytisch, lipämisch, künstliche Ernährung, usw.), welche insbesonders bei der optischen Bestimmung der TPZ von Bedeutung ist. Therapeutische Dosen von Hirudin oder anderen direkten Thrombin-Inhibitoren führen zu verlängerten Gerinnungszeiten[6-8].

Siemens hat den Einsatz dieser Reagenzien auf verschiedenen Analysengeräten auf optimale Produktleistung und Einhaltung der Produktspezifikationen überprüft. Vom Benutzer vorgenommene Änderungen werden von Siemens nicht unterstützt, da sie die Leistung des Systems und die Testergebnisse beeinflussen können. Es liegt in der Verantwortung des Benutzers, Änderungen an diesen Anleitungen oder die Verwendung dieser Reagenzien auf anderen als in den Applikationsvorschriften von Siemens oder diesen Gebrauchsanweisungen genannten Analysengeräten zu validieren.

Resultate dieses Testes sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Referenzbereiche

Die Werte gesunder Personen variieren von Labor zu Labor in Abhängigkeit von der angewendeten Methode. Daher sollte jedes Labor auf der Grundlage des verwendeten Verfahrens und Gerinnungsmessgerätes eigene Referenzbereiche ermitteln.

In einer Studie mit offensichtlich gesunden Personen (n = 138) wurde der folgende Referenzbereich (5. - 95. Perzentile) ermittelt:

Sysmex® CA-7000 System: Zentraler 90 % Referenzbereich: 10,4 - 12,6 Sekunden
Abgeleitetes Fibrinogen[9]: 1,8 - 3,5 g/l
% der Norm[10]: 70 - 130 %

Therapeutische Bereiche

Die therapeutischen Bereiche für die INR können in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation einer oralen Antikoagulanzientherapie variieren[2].

Leistungsmerkmale des Tests

Präzision

Die Präzision der TPZ-Bestimmung ist stark von der verwendeten Methodik abhängig. Die Präzision von Thromborel® S Reagenz am BCT** System wurde mit normalen und pathologischen Kontrollplasmen an fünf Tagen jeweils in 8-fach-Bestimmungen durchgeführt. In einer Studie lag der Variationskoeffizient in der Serie zwischen 0,7 % und 1,2 %, von Tag zu Tag zwischen 1,5 % und 2,2 %.

Methodenvergleich

Ein Vergleich von Thromborel® S Reagenz mit dem British Comparative Thromboplastin ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,979 bei guter numerischer Übereinstimmung der Werte in % der Norm[11].

Literatur

Siehe englische Gebrauchsanweisung

* nicht in den USA erhältlich.

** BCT ist ein Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

Thromborel, Dade und Ci-Trol sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

Sysmex ist eine eingetragene Marke der SYSMEX CORPORATION.

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

Ausgabe Juni 2008

Thromborel® S

Thromboplastine calcique humaine

Paragraphes surlignés - informations mises à jour par rapport à l'édition de novembre 2005.

Domaine d'utilisation

Le Réactif Thromborel® S permet de mesurer le Temps de Quick (TQ - ou Temps de Thromboplastine, TP) , ainsi que l'activité des Facteurs II, V, VII et X de la coagulation en association avec les facteurs exempts correspondants.

Intérêt diagnostique

La mesure du Temps de Quick à l'aide du Réactif Thromborel® S permet un dépistage rapide et sensible des troubles de la coagulation au niveau de la voie exogène (Facteurs II, V, VII et X). Sa grande sensibilité vis-à-vis de ces facteurs le rend particulièrement adapté pour les indications suivantes :

- mise en place et contrôle des traitements aux anticoagulants oraux[1-3].
- Dépistage des déficits congénitaux en facteurs de la voie exogène de la coagulation.
- Dépistage des déficits acquis en facteurs de la coagulation.
- Surveillance de la fonction hépatique dans les maladies du foie.

Le Réactif Thromborel® S utilisé en association avec les plasmas exempts correspondants permet de mesurer l'activité individuelle des Facteurs II, V, VII et X de la coagulation.

Différents appareils de coagulation photo-optiques permettent en plus d'obtenir la valeur du fibrinogène dérivé pendant la mesure du temps de Quick.

Principe de la méthode

Le processus de coagulation est déclenché par l'incubation du plasma avec des quantités optimales de thromboplastine et de calcium ; on mesure ensuite le temps qui s'écoule jusqu'à la formation du caillot de fibrine.

Réactifs

Contenu des coffrets

10 x → 4 ml, REF OUHP 29
10 x → 10 ml, REF OUHP 49

Chaque coffret de Thromborel® S contient un tableau des valeurs ISI spécifiques du lot et de l'automate.

Composition

Réactif Thromborel® S : thromboplastine lyophilisée, obtenue à partir de placenta humain (≤ 60 g/l), additionnée de chlorure de calcium (environ 1,5 g/l) et de stabilisateurs
Conservateurs : gentamicine (0,1 g/l),
5-chloro-2-méthyl-4-isothiazol-3-one et
2-méthyl-4-isothiazol-3-one (< 15 mg/l)

Mises en garde et précautions d'emploi

1. Réservé à un usage de diagnostic *in vitro*.
2. Le Réactif Thromborel® S est préparé à partir de placentas humains. Certaines étapes du processus de fabrication permettent d'éliminer et/ou d'inactiver les virus éventuellement présents. Indépendamment de cela, tout produit obtenu à partir de tissu ou de liquide humain doit être manipulé avec les précautions nécessaires en cas de risque biologique, dans la mesure où on ne peut exclure totalement tout risque d'infection.

Préparation des réactifs

Reconstituer le Réactif Thromborel® S avec le volume d'eau distillée ou désionisée indiqué sur l'étiquette du flacon, et le porter à +37 °C avant emploi. Attention : une fois atteint +37 °C, le réactif doit incuber pendant au moins 30 minutes à cette température, même si sur certains appareils il est maintenu à une autre température. Agiter le Réactif avec précaution avant emploi.

Stabilité et conditions de conservation

Non ouvert, le Réactif Thromborel® S se conserve à +2/+8 °C jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

Stabilité après reconstitution :
à +37 °C 8 heures (flacon ouvert)
à +15/+25 °C 2 jours (flacon ouvert)
à +2/+8 °C 5 jours (flacon fermé)

Les données de stabilité sur les appareils de coagulation sont indiquées dans les manuels de référence (protocoles d'adaptation) des différents appareils de coagulation.

Remarque concernant la péremption du réactif : si les valeurs de contrôle sont trouvées en dehors du domaine théorique du contrôle utilisé (par ex. le Plasma de contrôle N), cela indique que le réactif est périmé.

Autres matériel et réactifs nécessaires

Plasma de contrôle N ou Dade® Ci-Trol® Niveau 1
Plasma de contrôle P, Dade® Ci-Trol® Niveau 2 ou Dade® Ci-Trol® Niveau 3
PT-Multi Calibrateur* (Pour obtenir des informations détaillées sur l'utilisation, consulter la notice d'utilisation)
Plasma standard humain ou plasma normal frais[3] pour déterminer le temps de réaction du plasma normal
Solution citrate de sodium (0,11 mol/l ou 3,2 %) pour les prélèvements sanguins
Eau distillée ou désionisée sans conservateurs
Tubes en plastique
Pipettes en plastique pour le transfert des échantillons
Pipettes pour la mesure exacte de 10,0 ml, 1,0 ml, 0,20 ml et 0,10 ml
Appareil de coagulation

Appareils

Le Réactif Thromborel® S peut être utilisé manuellement ou sur des appareils automatiques de coagulation. Siemens Healthcare Diagnostics propose des manuels de référence (protocoles d'adaptation) pour différents appareils de coagulation. Ces manuels contiennent des informations sur la réalisation des tests et leurs caractéristiques, spécifiques aux tests et à l'appareil. Ces informations peuvent différer de celles indiquées dans cette notice d'emploi. Dans ce cas, utiliser les données du manuel de référence (protocoles d'adaptation) et non celles de cette notice d'emploi. Respecter les instructions d'emploi du fabricant de l'appareil !

Echantillons à tester

Pour obtenir les plasmas, prélever 1 volume de solution citrate de sodium (0,11 mol/l) avec 9 volumes de sang veineux et mélanger avec précaution en évitant la formation de mousse.

Centrifuger l'échantillon sanguin à 1500 x g pendant au moins 15 minutes à température ambiante. Conserver à température ambiante dans le tube fermé. Ne pas conserver sur de la glace ni entre +2 à +8 °C car l'activation du facteur VII par le froid peut fausser les résultats.

Le plasma doit être testé dans les 24 heures suivant le prélèvement sanguin. Ne pas conserver les échantillons à +37 °C pendant plus de cinq minutes. Si le patient suit un traitement anticoagulant par héparine et coumarine, les résultats peuvent varier en fonction de la durée de conservation. Consulter le document CLSI H21-A5 pour connaître le détail de la préparation et de la conservation des échantillons[4].

Réalisation du test

Réalisation manuelle :

Pipeter dans un tube à essai préchauffé à +37 °C	
Plasma citraté	100 µl
Laisser incuber 1 min à +37 °C	
Réactif Thromborel® S (thermostaté à +37 °C)	200 µl
Déclencher le chronomètre ou la chambre de mesure de l'appareil de coagulation au moment de l'addition du Réactif Thromborel® S, et mesurer le temps de coagulation.	

Contrôle de qualité interne

Domaine normal : Plasma de contrôle N ou Dade® Ci-Trol® Niveau 1
Domaine thérapeutique : Plasma de contrôle P, Dade® Ci-Trol® Niveau 2 ou Dade® Ci-Trol® Niveau 3

Au début de chaque test, à chaque changement de flacon de réactif, après chaque calibration et au moins toutes les 8 heures sur une même journée de travail, tester deux contrôles (un dans le domaine normal et un dans le domaine thérapeutique). Traiter les contrôles comme des échantillons de patients. Chaque laboratoire doit déterminer son propre domaine de contrôle de qualité, soit à partir des valeurs théoriques et domaines de confiance indiqués par le fabricant, soit à partir de valeurs de contrôles déterminées dans le laboratoire.

Si les valeurs de contrôles obtenues sortent du domaine préalablement déterminé, vérifier l'appareil, les réactifs et la calibration. Ne pas valider les valeurs obtenues pour l'échantillon de patient tant que l'origine d'une valeur aberrante n'a pas été identifiée et corrigée.

Exploitation des résultats

Le résultat peut être exprimé en secondes, en % de la normale, en Rapport Prothrombinique (RP), ou en Ratio Normalisé International (INR). Pour le Rapport Prothrombinique, diviser le temps de réaction de l'échantillon à tester par celui du pool de plasmas normaux (par ex. le Plasma standard humain) :

$$RP = \frac{\text{Temps de réaction de l'échantillon (sec)}}{\text{Temps de réaction du plasma normal (sec)}}$$

Si on utilise pour le calcul du Rapport Prothrombinique un plasma normal dont le RP n'est pas égal à 1,0, il doit en être tenu compte dans le calcul du RP de ce plasma :

$$RP = \frac{\text{Temps de réaction de l'échantillon (sec) x RP du plasma normal}}{\text{Temps de réaction du plasma normal (sec)}}$$

L'utilisation de l'Index de Sensibilité International (ISI) permet de convertir le Rapport Prothrombinique obtenu en valeur internationalement comparable. On obtient ainsi le Rapport Normalisé International (INR) : $INR = RP^{ISI}$

Le Réactif Thromborel® S est calibré par rapport à des préparations de référence en thromboplastine internationales par le dosage de plasmas normaux et de plasmas de patients sous anticoagulants oraux en phase stable. La valeur ISI du Réactif Thromborel® S est indiquée dans le tableau des valeurs spécifiques à chaque lot.

Etablissement de la courbe d'étalonnage en % de la normale

Pour le calcul du résultat en % de la normale, se reporter au manuel de référence (protocole d'adaptation) de l'appareil de coagulation utilisé.

Fibrinogène dérivé

En utilisant le Réactif Thromborel® S dans un test approprié sur un appareil de coagulation photo-optique Siemens ou Sysmex®, on peut également déduire la concentration de fibrinogène par analyse de la modification du signal optique pendant la mesure du Temps de Quick. Pour cela, utiliser comme courbe d'étalonnage la courbe-mère indiquée pour le fibrinogène dérivé dans le tableau des valeurs spécifiques à chaque lot.

Limites du test

Les échantillons normaux additionnés d'héparine ne sont plus trouvés dans le domaine de référence à partir d'une concentration d'env. 0,6 U/ml. Le Réactif Thromborel® S est toutefois approprié pour le contrôle des doubles traitements à l'héparine et aux anticoagulants oraux, pendant la phase de mise en route. En cas de traitement thrombolytique, on peut observer des divergences entre le fibrinogène dérivé et le fibrinogène mesuré selon Clauss, qui doivent être prises en compte lors du suivi thérapeutique. Des inhibiteurs, comme le Lupus anticoagulant, peuvent influencer le temps de thromboplastine et donner des valeurs d'INR qui ne reflètent pas la valeur exacte de l'anticoagulation[5]. Les résultats peuvent également être influencés par un anticoagulant autre que celui indiqué (par ex. oxalate au lieu de citrate) ainsi que par la nature de l'échantillon (par ex. s'il est hémolytique, lipémique, alimenté artificiellement, etc.), particulièrement importante en cas de détermination optique du TQ. Des doses thérapeutiques d'Hirudin ou d'un autre inhibiteur direct de la thrombine entraînent un allongement des temps de coagulation[6-8].

Siemens a validé l'utilisation de ces réactifs sur plusieurs analyseurs afin d'optimiser les performances du produit et répondre à ses spécifications. Les modifications apportées par l'utilisateur ne sont pas sous la responsabilité de Siemens dans la mesure où elles peuvent affecter les performances du système et les résultats des dosages. Il est de la responsabilité de l'utilisateur de valider toutes modifications apportées à ces instructions ou à l'utilisation des réactifs sur les analyseurs autres que ceux mentionnés dans les protocoles d'application Siemens ou dans la présente notice d'utilisation.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

Domaines de référence

Les valeurs obtenues sur des sujets sains varient d'un laboratoire à l'autre selon la méthode utilisée. Aussi chaque laboratoire doit-il déterminer ses propres domaines de référence en se basant sur la technique et l'appareil de coagulation qu'il utilise.

Une étude portant sur des sujets apparemment sains (n = 138) a déterminé les domaines de référence suivants (5ème - 95ème percentiles) :

Sysmex® CA - système 7000 : domaine de référence central de 90 % : 10,4 – 12,6 secondes
Fibrinogène dérivé[9] : 1,8 - 3,5 g/l
% de la norme[10] : 70 - 130 %

Zones d'efficacité thérapeutique

Les zones d'efficacité thérapeutique pour l'INR peuvent varier selon l'indication des traitements aux anticoagulants oraux[2].

Caractéristiques du test

Précision

La précision de la mesure du TQ varie fortement selon la méthode utilisée. La précision du Réactif Thromborel® S sur le système BCT** a été déterminée à l'aide de plasmas de contrôle normaux et pathologiques, testés 8 fois sur 5 jours. Le coefficient de variation dans la série (répétabilité) a été trouvé entre 0,7 % et 1,2 %, et celui de jour à jour (reproductibilité) a été trouvé entre 1,5 % et 2,2 %.

Comparaison avec une autre méthode

Une étude comparative entre le Réactif Thromborel® S et la British Comparative Thromboplastin a donné un coefficient de corrélation de 0,979, et une bonne concordance numérique des valeurs en % de la normale[11].

Littérature

Cf. version anglaise de la notice d'emploi

* non disponible aux USA

** BCT est une marque commerciale de Siemens Healthcare Diagnostics.

Thromborel, Dade et Ci-Trol sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

Sysmex est une marque déposée de SYSMEX CORPORATION.

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

Edition Juin 2008

Thromborel® S

Thromboplastina calcica umana

Vedere sezioni ombreggiate - informazioni aggiornate rispetto all'edizione attuale da Novembre 2005

Settore di impiego

Il Reagente Thromborel® S serve per la determinazione del tempo di protrombina (PT) secondo Quick e, in combinazione con gli appropriati plasmi carenti, per la determinazione dell'attivita dei fattori della coagulazione II, V, VII e X.

Significato diagnostico

La determinazione del tempo di protrombina (PT) con il Reagente Thromborel® S viene utilizzata come test di screening per valutare in modo più rapido e sensibile i disturbi del sistema esogeno della coagulazione (fattori II, V, VII e X). Per la sua elevata sensibilità, il Reagente Thromborel® S è particolarmente indicato per la determinazione dell'attività dei fattori del sistema estrinseco della coagulazione nei seguenti casi:

- regolazione e controllo della terapia anticoagulante orale[1-3].
- Diagnosi di carenze congenite dei fattori del sistema esogeno della coagulazione.
- Diagnosi di carenze acquisite dei fattori della coagulazione.
- Esame dell'attività della sintesi epatica nelle epatopatie.

Con il Reagente Thromborel® S e il relativo plasma carente viene determinata l'attività dei singoli fattori II, V, VII e X della coagulazione.

Inoltre, diversi analizzatori foto-ottici per coagulazione sono in grado di derivare il valore del fibrinogeno dalla determinazione del tempo di protrombina.

Principio del metodo

Incubando il plasma con una quantità ottimale di tromboplastina e ioni calcio viene attivato il processo della coagulazione e si determina quindi automaticamente il tempo di formazione del coagulo.

Reagenti

Contenuto della confezione

10 x → 4 mL, REF OUHP 29
10 x → 10 mL, REF OUHP 49

Ogni confezione di Thromborel® S contiene una tabella dei valori ISI specifica per lotto e analizzatore.

Composizione

Reagente Thromborel® S: tromboplastina da placenta umana liofilizzata (≤ 60 g/L), cloruro di sodio (circa 1,5 g/L), stabilizzanti

Conservanti: Gentamicin (0,1 g/L),
5-cloro-2-metil-4-isotiazolo-3-one e
2-metil-4-isotiazolo-3-one (< 15 mg/L)

Avvertenze e Precauzioni

1. Solo per uso diagnostico *in-vitro*.
2. Il Reagente Thromborel® S é prodotto da placenta umana. Durante il processo di produzione viene trattato in modo da rimuovere e/o inattivare i virus eventualmente presenti. Tuttavia, tutti i derivati da tessuti o fluidi umani devono essere trattati con le necessarie precauzioni rispettando le norme di sicurezza sul rischio biologico, perché non è possibile escludere con assoluta certezza il pericolo di agenti patogeni.

Preparazione dei Reagenti

Ricostituire il Reagente Thromborel® S con la quantità di acqua distillata o deionizzata indicata sull'etichetta del flacone ed incubare a +37 °C prima dell'uso. Nota: dopo aver raggiunto i +37 °C il reagente deve essere sempre tenuto in incubazione per 30 minuti a questa temperatura, anche se alcuni analizzatori prevedano una temperatura di riscaldamento diversa. Mescolare bene il reattivo prima dell'uso.

Conservazione e Stabilità

Conservare da +2 a +8 °C. A questa temperatura, il Reagente Thromborel® S non aperto può essere utilizzato fino alla data di scadenza (vedere etichetta del flacone).

Stabilità dopo ricostituzione:

a +37 °C	8 ore (flacone aperto)
a +15/+25 °C	2 giorni (flacone aperto)
a +2/+8 °C	5 giorni (flacone chiuso)

Informazioni in merito alla stabilità a bordo per i diversi analizzatori per coagulazione sono riportate nelle rispettive Guide di Riferimento (Protocolli Applicativi).

Nota: Valori al di fuori dei range assegnati per il controllo utilizzato (ad es. Plasma di Controllo N) sono indice di deterioramento del reattivo.

Materiale necessario, ma non fornito

Plasma di controllo N o Dade® Ci-Trol® Livello 1
Plasma di controllo P, Dade® Ci-Trol® Livello 2 o Dade® Ci-Trol® Livello 3
PT-Multicalibratori* (Vedere le Istruzioni per l'Uso per dettagli sull'utilizzo)
Plasma umano standard o pool di plasma[3] normale fresco per la determinazione del PT medio normale
Soluzione di sodio citrato (0,11 mol/L, 3,2 %) per il prelievo del sangue
Acqua distillata o deionizzata senza conservanti
Provette di plastica
Pipette di plastica
Pipette di precisione da 10,0 mL, 1,0 mL, 0,20 mL e 0,10 mL
Analizzatore per coagulazione

Strumentazione

Il Reagente Thromborel® S può essere utilizzato manualmente oppure su analizzatori automatici per coagulazione. Siemens Healthcare Diagnostics offre le Guide di Riferimento (Protocolli Applicativi) per numerosi analizzatori per coagulazione. Le Guide di Riferimento (Protocolli Applicativi) riportano l'utilizzo specifico analizzatore/test e informazioni sulle caratteristiche che possono differire da quelli forniti nelle presenti Istruzioni per l'Uso. In questo caso, l'informazione contenuta nelle Guide di Riferimento (Protocolli Applicativi) sostituisce le informazioni delle presenti Istruzioni per l'Uso. Consultare il manuale di istruzioni del produttore dello strumento!

Raccolta e Preparazione dei Campioni

Miscelare 1 parte di soluzione di citrato sodico (0,11 mol/L) con 9 parti di sangue venoso, evitando la formazione di schiuma.

Centrifugare il campione di sangue a 1500 x g per almeno 15 minuti a temperatura ambiente. Conservare in una provetta chiusa a temperatura ambiente. Non conservare in ghiaccio o a temperature tra +2 e +8 °C poiché l'attivazione del fattore VII dovuta al freddo può alterare i risultati.

Testare il plasma entro 24 ore dalla raccolta del campione. I campioni non devono restare a una temperatura di +37 °C per più di 5 minuti.

Se il paziente sta seguendo una terapia sia con eparina che con anticoagulante cumarinico, i risultati potrebbero variare in funzione del tempo di conservazione.

Per maggiori informazioni sulla preparazione e conservazione del campione, consultare il documento CLSI H21-A5[4].

Esecuzione del test

Metodo manuale:

Pipettare in una cuvetta preriscaldata a +37 °C	
Plasma citratato	100 µL
Incubare per 1 min a +37 °C	
Reagente Thromborel® S (riscaldato a +37 °C)	200 µL
All'aggiunta del Reagente Thromborel® S avviare il cronometro o il dispositivo di misura sull'analizzatore per coagulazione e determinare il tempo di formazione del coagulo.	

Controllo di Qualità Interno

Intervallo normale: Plasma di Controllo N oppure Dade® Ci-Trol® Livello 1
Intervallo patologico: Plasma di Controllo P, Dade® Ci-Trol® Livello 2 oppure Dade® Ci-Trol® Livello 3

Due livelli di materiale di controllo di qualità (intervallo normale e patologico) devono essere analizzati all'avvio di ogni ciclo operativo, con ogni calibrazione, al cambio del flacone di reagente e almeno ogni otto ore per giorno di lavoro. Il materiale di controllo deve essere analizzato allo stesso modo dei campioni. Ogni laboratorio dovrebbe stabilire il proprio intervallo per il CQ in base ai valori e intervalli assegnati dal produttore del controllo o in base ai valori determinati dal laboratorio.

Qualora i valori del controllo siano fuori dell'intervallo definito, controllare lo strumento, il reagente e la calibrazione per eventuali problemi. Non convalidare i risultati dei pazienti finché non sia stata individuata e corretta la causa di tale deviazione.

Risultati

È possibile esprimere il risultato in secondi, in % del normale, come Protrombin-Ratio (PR) o come Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). Per ottenere il Protrombin-Ratio dividere il tempo di coagulazione del campione per il tempo di coagulazione di un pool di plasmi normali (per es. Plasma Umano Standard):

$$PR = \frac{\text{Tempo di coagulazione del campione (sec)}}{\text{Tempo di coagulazione del plasma normale (sec)}}$$

Se per determinare il Protrombin-Ratio viene utilizzato un plasma normale che ha un PR diverso da 1,0, tenerne conto nel calcolo come riportato di seguito:

$$PR = \frac{\text{Tempo di coagulazione del campione (sec) x PR del plasma normale}}{\text{Tempo di coagulazione del plasma normale (sec)}}$$

I valori del Protrombin-Ratio possono essere trasformati in valori confrontabili internazionali, utilizzando l'Indice di Sensibilità Internazionale (ISI). Il valore del rapporto internazionale normalizzato (International Normalized Ratio = INR) è dato dalla formula: $INR = PR^{ISI}$

Il Reagente Thromborel® S viene calibrato in rapporto alla tromboplastina di riferimento internazionale analizzando plasmi normali e plasmi di donatori in terapia anticoagulante orale stabilizzata. Il valore ISI per il Reagente Thromborel® S è riportato nella tabella dei valori allegata al lotto utilizzato.

Preparazione della Curva di Calibrazione in % del normale

Per il calcolo dei valori in % del normale, vedere le istruzioni riportate nella Guida di Riferimento (Protocolli Applicativi) dell'analizzatore utilizzato.

Fibrinogeno derivato

Utilizzando il Reagente Thromborel® S ed il test idoneo degli analizzatori fotometrici per coagulazione Siemens oppure degli analizzatori per coagulazione Sysmex®, la concentrazione di fibrinogeno può essere derivata valutando la variazione del segnale ottico durante le determinazioni del tempo di protrombina ed una idonea curva di calibrazione per il fibrinogeno derivato. Tale curva di calibrazione (master curve) viene fornita da Siemens nella tabella lotto-dipendente dei valori dichiarati.

Limitazioni della esecuzione del test

Campioni normali con l'aggiunta di concentrazioni di eparina superiori a 0,6 U/mL hanno prodotto risultati anomali. Il Reagente Thromborel® S può essere in ogni caso usato per monitorare la somministrazione di dosaggi sovrapposti di eparina e anticoagulanti orali. Durante la terapia trombolitica il valore del fibrinogeno derivato ed il valore del fibrinogeno determinato secondo Clauss può essere alterato. Ciò deve essere considerato nel controllo della terapia. Inibitori come l'anticoagulante Lupus possono interferire con il tempo di tromboplastina e dare valori di INR che non riproducono l'esatto valore dell'anticoagulazione[5]. L'anticoagulante scelto (ad es. ossalato invece di citrato) e le condizioni del campione (ad es. emolizzato, lipemico, alimentazione parenterale, ecc.) possono interferire sui risultati. L'ultima, è sopprattutto vera per la determinazione del PT con sistemi ottici. L'Irudina o altri inibitori diretti della trombina a dosi terapeutiche comportano allungamento dei tempi di protrombina[6-8].

Siemens ha validato l'uso di questi reagenti su vari analizzatori per ottimizzare le prestazioni e rispettare le specifiche dei prodotti. Le modifiche definite dall'utente non sono supportate da Siemens poiché possono influire sulle prestazioni del sistema e sui risultati del test. Pertanto è responsabilità dell'utente validare tutte le modifiche apportate a queste istruzioni, l'uso dei reagenti su analizzatori diversi da quelli inclusi nei fogli di istruzioni o nelle istruzioni d'uso fornite da Siemens.

I risultati di questo test devono essere sempre interpretati alla luce della anamnesi del paziente, della presentazione clinica e valutando contestualmente l'esito di altri accertamenti.

OUHP G29 E0501 (672)

Valori attesi

I valori per soggetti sani variano da laboratorio a laboratorio in relazione alla tecnica utilizzata. Quindi, ogni laboratorio dovrebbe definire i propri intervalli di riferimento in base alla procedura e all'analizzatore per coagulazione utilizzati.

In uno studio su soggetti sani (n = 138), è stato determinato il seguente intervallo di riferimento (dal 5° al 95° percentile):

Sistema Sysmex® CA-7000: Intervallo di riferimento centrale al 90 %: da 10,4 a 12,6 secondi

Fibrinogeno Derivato[9]: 1,8 - 3,5 g/L

% del normale[10]: 70 - 130 %

Intervalli Terapeutici

Gli intervalli terapeutici per l'INR possono variare in relazione alle indicazioni della terapia anticoagulante orale[2].

Caratteristiche del test

Precisione

La precisione del test protrombina dipende in massima parte dal metodo utilizzato. La precisione del Reagente Thromborel® S sul Behring Coagulation Timer (sistema BCT**) è stata valutata con plasmi di controllo normali e patologici per un periodo di cinque giorni, una serie di analisi al giorno in repliche di otto. La precisione intra-serie è risultata compresa tra lo 0,7 % e l'1,2 % e la precisione inter-serie tra l'1,5 % ed il 2,2 %.

Confronto fra i metodi

Da un confronto del Reagente Thromborel® S con la British Comparative Thromboplastin è stato rilevato un coefficiente di correlazione di 0,979 con un buona concordanza numerica dei valori in percento della norma[11].

Bibliografia

Vedi testo inglese.

* non disponibile negli USA;

** BCT è un marchio di Siemens Healthcare Diagnostics.

Thromborel, Dade e Ci-Trol sono marchi di Siemens Healthcare Diagnostics.

Sysmex è un marchio registrato della SYSMEX CORPORATION.

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

CE

Edizione Giugno 2008

Thromborel® S

Tromboplastina humana conteniendo calcio

Observe las secciones resaltadas - Es información actualizada de la edición anterior desde el Noviembre 2005

Campo de aplicación

El reactivo Thromborel® S se utiliza para la determinación del tiempo de protrombina (TP) según Quick y junto con los correspondientes plasmas deficitarios, para la determinación de los factores de coagulación II, V, VII, y X.

Significado diagnóstico

La medida del tiempo de protrombina (TP) con el reactivo Thromborel® S sirve como test de screenning rápido y sensible para determinar trastornos del sistema extrínseco de la coagulación (factores II, V, VII y X). Debido a su gran sensibilidad por estos factores de la coagulación el reactivo Thromborel® S es especialmente adecuado para:

- el ajuste y el control de la terapéutica anticoagulante por vía oral[1-3].
- la captación de deficiencias causadas genéticamente en los factores del sistema extrínseco de la coagulación
- la captación de deficiencias adquiridas en los factores de la coagulación
- el control de la actividad de síntesis hepática en las enfermedades del hígado.

Con el reactivo Thromborel® S y el correspondiente plasma deficitario es posible determinar la actividad de cada uno de los factores II, V, VII, y X de la coagulación.

Diferentes aparatos foto-ópticos de medida de la coagulación, tienen adicionalmente la capacidad de derivar el valor del fibrinógeno, durante la determinación del tiempo de protrombina.

Principio del método

El proceso de coagulación se desencadena mediante la incubación del plasma con cantidades óptimas de tromboplastina y calcio; se mide el tiempo transcurrido hasta la formación del coágulo de fibrina.

Reactivos

Contenido del envase comercial

10 x → 4 ml, REF OUHP 29

10 x → 10 ml, REF OUHP 49

Cada caja de Thromborel® S contiene una tabla de valores ISI específicos para cada analizador analizador y nº de lote.

Composición

Reactivo Thromborel® S: Tromboplastina liofilizada extraída de placenta humana (≤ 60 g/l), cloruro de calcio (aprox. 1,5 g/l), estabilizadores

Agente de conservación: gentamicina (0,1 g/l)
5-cloro-2-metil-4-isotiasol-3-on
y 2-metil-4-isotiasol-3-on (< 15 mg/l)

Advertencias y medidas de seguridad

1. Sólo para ser utilizado en diagnósticos *in vitro.*
2. El reactivo Thromborel® S se obtiene a partir de placenta humana. Durante su elaboración, se van a retirar y/o inactivar los virus que puedan existir, utilizando etapas especiales. Independientemente de esto, todos los materiales obtenidos a partir de tejidos o de líquidos humanos deben ser manipulados con las precauciones necesarias, siguiendo las medidas de seguridad recomendadas en caso de riesgo biológico, puesto que nunca se puede excluir completamente la existencia de agentes patógenos.

Preparación de reactivos

Disolver el reactivo Thromborel® S con la cantidad de agua destilada o desionizada indicada en la etiqueta y calentarlo a +37 °C antes de usarlo. Por favor observe que después de alcanzar los +37 °C, el tubo de ensayo debe permanecer incubado a esta temperatura por lo menos durante 30 min., aunque para determinados aparatos se mantenga a otras temperaturas.Mezclar los reactivos cuidadosamente antes de usarlos.

Estabilidad y almacenaje

El reactivo Thronborel® S almacenado, sin abrir, entre +2 y +8 °C puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta.

Estabilidad después de la reconstitución

a +37 °C 8 horas (frasco abierto)

entre +15 y +25 °C 2 días (frasco abierto)

entre +2 y +8 °C 5 días (frasco abierto)

Los datos sobre la estabilidad en el aparato vienen indicados en los manuales de referencia (reglamentos de aplicación) de cada uno de los aparatos de medida de la coagulación.

Indicación del vencimiento del reactivo: Valores de control por fuera del rango teórico del control utilizado (p. ej., plasma control N) son una indicación del vencimiento del reactivo.

Materiales adicionales necesarios

Plasma control N o Dade® Ci-Trol® Nivel 1

Plasma control P, Dade® Ci-Trol® Nivel 2 o Dade® Ci-Trol® Nivel 3

PT Multicalibrator* (Para más detalles sobre el uso de este producto, consulte las Instrucciones de utilización)

Plasma humano estándar o plasmas normales frescos[3] para la determinación del tiempo de reacción de plasmas normales

Solución de citrato de sodio (0,11 mol/l o al 3,2 %) para la toma de sangre

Agua destilada o desionizada sin agentes de conservación

Tubos de plástico

Pipetas de plástico para la transferencia de las muestras

Pipetas para la medida exacta de 10,0 ml, 1,0 ml, 0,20 ml y 0,10 ml

Aparato de medida de la coagulación

Aparatos

El Reactivo Thromborel® S se puede utilizar en aparatos de medida de la coagulación manuales o automáticos. Siemens Healthcare Diagnostics pone a disposición manuales de referencia (reglamentos de aplicación) para diferentes aparatos de medida de la coagulación. Estos contienen información específica aparato/test para el manejo y el rendimiento, que pueden diferenciarse de la información dada en estas instrucciones de manejo. En este caso, la información contenida en los manuales de referencia (reglamentos de aplicación) reemplaza la información de estas instrucciones de manejo. Por favor consulte el manual de instrucciones del fabricante del aparato!

Material a investigar

Para obtener el plasma mezclar cuidadosamente 1 parte de solución tampón de citrato de sodio (0,11 mol/l) con 9 partes de sangre venosa, evitando la formación de espuma.

Centrifugar la muestra de sangre a 1500 x g durante al menos 15 minutos a temperatura ambiente. Almacenar en un tubo cerrado a temperatura ambiente. No almacenar en hielo o a una temperatura de entre +2 y +8 °C, puesto que la activación del F VII puede alterar los resultados.

El plasma debe analizarse dentro de las 24 horas siguientes a la extracción. Las muestras no deben permanecer a +37 °C más de 5 minutos. Si el paciente está siguiendo un tratamiento con anticoagulantes basado tanto en heparina como en cumarina, los resultados pueden variar con el tiempo de almacenamiento.

Consulte el documento H21-A5 del CLSI para obtener información detallada sobre la preparación y el almacenamiento de las muestras[4].

Procedimiento

Desarrollo manual:

Pipetear en un tubo de ensayo precalentado a +37 °C	
Plasma citratado	100 µl
Incubar 1 min. a +37 °C	
Reactivo Thromborel® S (precalentado a +37 °C)	200 µl
Simultáneamente con la adición del reactivo Thromborel® S poner en marcha el cronómetro o el reloj del coagulómetro y determinar el tiempo de coagulación.	

Control de calidad interno

Rango normal: Plasma control N o Dade® Ci- Trol® Nivel 1

Rango terapéutico: Plasma control P, Dade® Ci- Trol® Nivel 2 o Dade® Ci- Trol® Nivel 3

Al empezar cada marcha test, para cada cambio de frasco de reactivo, después de cada calibración y por lo menos cada 8 horas cada día de trabajo, se deben medir dos controles (uno en el rango normal y otro en el rango terapéutico). Los materiales de control deben ser tratados como las muestras. Cada laboratorio deberá establecer su propio margen de control de calidad, ya sea en base a los valores y márgenes límites de los controles dados por el fabricante o en base a los valores de control encontrados en el laboratorio.

Si el valor control medido se encuentra por fuera del margen de referencia antes establecido, se deben revisar los aparatos, los reactivos y la calibración. No validar los resultados del paciente hasta haber identificado y corregido la causa de la desviación.

Valoración

El valor medido se puede expresar en segundos, en % del valor normal, como tasa de protrombina (Prothrombin Radio, PR) o en la tasa internacional normalizada (INR). Para determinar la tasa de protrombina se divide el tiempo de reacción de la muestra por el tiempo de reacción del pool de plasmas normales (p. ej., plasma humano estándar).

$$PR = \frac{\text{Tiempo de reacción de la muestra (s)}}{\text{Tiempo de reacción del plasma normal (s)}}$$

Si para la determinación de la tasa de protrombina se utiliza un plasma normal que tenga un PR diferente de 1,0, se debe tener en cuenta este valor en la valoración.

$$PR = \frac{\text{Tiempo de reacción de la muestra (s) x PR del plasma normal}}{\text{Tiempo de reacción del plasma normal (s)}}$$

La tasa de protombina se puede convertir a su correspondiente valor internacional usando el índice internacional de sensibilidad (ISI). De esta manera se obtiene la tasa normalizada internacional (INR): $INR = PR^{ISI}$

El reactivo Thromborel® S se calibra contra la tromboplastina de referencia internacional por medio de la determinación de plasmas normales y de plasmas de donantes tratados con anticoagulantes orales en la fase estable. El valor de ISI para el reactivo Thromborel® S se indica en la Tabla de valores dependiente del lote.

Elaboración de la curva de referencia en % del valor normal

Al calcular los resultados en el % del valor normal tenga en cuenta los manuales de referencia (regulaciones de uso) de su aparato de medida de la coagulación.

Fibrinógeno derivado

Si se utiliza el reactivoThromborel® S y un test apropiado, junto con aparatos de medida de la coagulación con métodos foto-ópticos de medida de Siemens o aparatos de medida de la coagulación de Sysmex®, se puede también derivar la concentración de fibrinógeno durante la determinación del tiempo de protrombina, mediante una variación en la señal óptica. Para esto, se debe usar una curva de calibración (Master) para fibrinógeno derivado que viene dada como curva de calibración en la Tabla de valores dependiente del lote.

Limitaciones del procedimiento

Las muestras normales, a las que se les ha añadido heparina, a partir de 0,6 U/ml, no se encuentran más en el rango de referencia. Sin embargo, el reactivo Thromborel® S es apropiado para el control de terapias sobrepuestas con heparina y anticoagulantes orales durante la fase de regulación. En la terapia de trombolísis pueden aparecer desviaciones entre el fibrinógeno derivado y la determinación del fibrinógeno según Clauss, que deben tenerse en cuenta en el control de la terapia. Inhibidores como los anticoagulantes lúpicos pueden influir sobre el tiempo de protrombina y conducir a valores de INR, que no reflejan el verdadero valor de la anticoagulación[5]. Los resultados pueden además estar influenciados por el anticoagulante elegido (p. ej., oxalato en lugar de citrato), así como, por el estado de la muestra (p. ej., hemolítica, lipémica, alimentación artificial, etc.) la cual es de especial significado en la determinación óptica del PT. Las dosis terapéuticas de hirudina y de otros inhibidores directos de trombina conducen a tiempos de coagulación prolongados[6-8].

Siemens ha validado el uso de los reactivos en varios analizadores para optimizar el rendimiento del producto y cumplir con las especificaciones del mismo. Las modificaciones definidas por el usuario no están garantizadas por Siemens dado que pueden afectar al rendimiento del sistema y a los resultados del ensayo. Es responsabilidad del usuario validar las modificaciones realizadas a estas instrucciones o el uso de los reactivos en analizadores distintos a los incluidos en las hojas de aplicaciones de Siemens o en estas instrucciones de uso.

Características del test

Precisión

La precisión en la determinación del TP depende mucho del método utilizado. La precisión con el reactivo Thromborel® S en los sistemas BCT** se determinó con plasmas de control normales y patológicos, durante cinco días, en determinaciones óctuples diarias. En un estudio se encontró un coeficiente de variación en la serie entre 0,7 % y 1,2 %, y de día a día entre 1,5 a 2,2 %.

Comparación de métodos

Comparando el reactivo Thromborel® S con la British Comparative Tromboplastin se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,979 con una buena concordancia numérica de los valores en % del valor normal[11].

Literatura

Ver boletín informativo en inglés.

* No se consigue en USA

** BCT es una marca comercial de Siemens Healthcare Diagnostics.

Thromborel, Dade y Ci-Trol son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

Sysmex es una marca de fábrica registrada de SYSMEX CORPORATION.

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

Edición Junio 2008

Thromborel® S

Tromboplastina cálcica humana

Secções sombreadas - Informações actualizadas versus a edição de Novembro de 2005

Campo de aplicação

O reagente Thromborel® S serve para determinar o tempo de tromboplastina (TP) segundo Quick e determinar, juntamente com os correspondentes plasmas deficitários, a actividade dos factores de coagulação II, V, VII e X.

Significado diagnóstico

A medição do tempo de TP com Reagente Thromborel® S constitui um teste de triagem (screening-test) rápido e sensível para detectar perturbações da coagulação no âmbito do sistema extrínseco (factores II, V, VII e X). Devido ao seu alto grau de sensibilidade a estes factores, o reagente Thromborel® S é particularmente adequado para:

- regulação e controlo da terapia anticoagulante por via oral[1-3].
- Detecção das deficiências genéticas nos factores de coagulação do sistema extrínseco.
- Detecção das deficiências adquiridas nos factores de coagulação.
- Controlo da performance da síntese hepática nas doenças do fígado.

Com o Reagente Thromborel® S e o correspondente plasma deficitário pode determinar-se a actividade de cada um dos factores II, V, VII e X.

Vários coagulómetros foto-ópticos podem deduzir, adicionalmente, o valor de fibrinogénio durante a determinação do tempo de tromboplastina.

Princípio metodológico

O processo de coagulação é desencadeado mediante a incubação do plasma com quantidades óptimas de tromboplastina e cálcio. Mede-se o tempo que decorre até à formação do coágulo de fibrina.

Reagentes

Conteúdo das embalagens comerciais

10 x → 4 ml, REF OUHP 29

10 x → 10 ml, REF OUHP 49

Cada pacote de Thromborel® S contém uma tabela de valores ISI específicos do lote e do analisador.

Composição

Reagente Thromborel® S: Tromboplastina liofilizada proveniente de placenta humana (≤ 60 g/l), cloreto de cálcio (aprox. 1,5 g/l), estabilizadores.

Agentes de conservação: Gentamicina (0,1 g/l),
5-cloro-2-metil-4-isotiazol-3-on e
2-metil-4-isotiazol-3-on (< 15 mg/l)

Advertências e medidas de precaução

1. Só para uso diagnóstico *in vitro*.
2. O reagente Thromborel® S é obtido de placenta humana. Certos procedimentos específicos da sua preparação eliminam e/ou inactivam os vírus eventualmente existentes. Não obstante, todos os materiais obtidos de tecido ou líquidos do corpo humano devem ser tratados com as precauções devidas, seguindo as medidas de segurança recomendadas em caso de risco biológico, uma vez que nunca se pode excluir inteiramente o risco de contaminação por agentes patogénicos.

Preparação dos reagentes

Dissolver o reagente Thromborel® S na quantidade de água destilada ou desionizada indicada no rótulo e levar à temperatura de +37 °C antes de usar. Atenção: alcançados os +37 °C, o reagente tem de ficar a incubar durante 30 minutos a esta temperatura, embora certos coagulómetros prescrevam outra temperatura. Antes de usar, misturar os reagentes cuidadosamente.

Estabilidade e condições de conservação

Não aberto, e conservado entre +2 e +8 °C, o reagente Thromborel® S mantém-se utilizável até à data indicada no rótulo.

Estabilidade após a reconstituição:

a +37 °C	8 horas (frasco aberto)
entre +15 e +25 °C	2 dias (frasco aberto)
entre +2 e +8 °C	5 dias (frasco fechado)

As indicações sobre a estabilidade no aparelho estão mencionadas nos livros de referência (instruções de aplicação) para os diferentes coagulómetros.

Indício de caducidade do reagente: Os valores de controlo que se encontrem fora do intervalo teórico do controlo utilizado (p. ex., plasma de controlo N) são um indício da caducidade do reagente.

Outro material necessário

Plasma de controlo N ou Dade® Ci-Trol® Level 1

Plasma de controlo P, Dade® Ci-Trol® Level 2 ou Dade® Ci-Trol® Level 3

Multicalibrador PT* (Para informações sobre a utilização, consulte as Instruções de utilização).

Plasma humano standard ou plasma normal fresco3 para a determinação do tempo de reacção do plasma normal

Solução de citrato de sódio (0,11 mol/l ou a 3,2 %) para a colheita de sangue

Água destilada ou desionizada sem conservantes

Tubinhos de plástico

Pipetas de plástico para a transferência de amostras

Pipetas para a medição exacta de 10,0 ml, 1,0 ml, 0,20 ml e 0,10 ml

Coagulómetro

Equipamento

O reagente Thromborel® S pode ser usado manualmente ou em coagulómetros automáticos. A Siemens Healthcare Diagnostics disponibiliza livros de referência (instruções de aplicação) para os diversos coagulómetros. Estes contêm informações específicas dos aparelhos/testes sobre o processamento e características de performance que podem divergir das informações deste manual de instruções. Neste caso, as informações dos livros de referência substituem as informações constantes neste manual de instruções. Por favor observe o manual de instruções do fabricante do aparelho!

Material de análise

Para obter o plasma, misturar cuidadosamente 1 parte de solução de citrato de sódio (0,11 mol/l) com 9 partes de sangue venoso, evitando a formação de espuma.

Centrifugar a amostra de sangue a 1500 x g durante nunca menos de 15 minutos, à temperatura ambiente. Conservar num tubo não aberto à temperatura ambiente. Não conservar em gelo nem a +2 - +8 °C porque a activação por frio de F VII pode alterar os resultados.

O plasma deve ser testado nas 24 horas seguintes à colheita de sangue. As amostras não devem ficar a uma temperatura de +37 °C durante mais de cinco minutos. Se o doente estiver a fazer uma terapêutica com anticoagulantes baseados em heparina e cumarina, os resultados podem variar com o tempo de conservação.

Consulte o documento CLSI H21-A5 para obter mais informações sobre a preparação e conservação das amostras[4].

Execução do teste

Execução manual:

Pipetar para um tubo de ensaio pré-aquecido a +37 °C	
Plasma citratado	100 µl
Deixar incubar 1 min a +37 °C	
Reagente Thromborel® S (temperado a +37 °C)	200 µl
Com a adição do reagente Thromborel® S, pôr em marcha o cronómetro ou ponto de medição no coagulómetro e determinar o tempo de coagulação.	

Controlo de qualidade interno

Intervalo normal: Plasma de controlo N ou Dade® Ci-Trol® Level 1

Intervalo patológico: Plasma de controlo P, Dade® Ci-Trol® Level 2 ou Dade® Ci-Trol® Level 3

No início da execução do teste, a cada mudança dos frascos de reagente, após cada calibração e no mínimo de 8 em 8 horas em cada dia de teste, deverão ser medidos controlos (um no intervalo normal e um no intervalo patológico). O material de controlo deverá ser tratado como a amostra. Cada laboratório deverá definir o seu intervalo próprio de controlo de qualidade com base nos valores teóricos e intervalos indicados pelo fabricante dos controlos ou com base em valores de controlo definidos no laboratório.

Se o valor de controlo medido se situar fora do intervalo de controlo definido anteriormente, é necessário verificar os aparelhos, os reagentes e a calibração. Não comunique os resultados do doente até que a causa do desvio tenha sido identificada e corrigida.

Avaliação dos resultados

O resultado da medição pode ser expresso em segundos, em percentagem do valor normal, como ratio de protrombina (RP) ou Ratio Normalizado Internacional (INR).Para o ratio de protrombina, divide-se o tempo de reacção da amostra pelo tempo de reacção do pool de plasmas normais (p. ex., plasma humano standard):

$$RP = \frac{\text{tempo de reacção da amostra (seg)}}{\text{tempo de reacção do plasma normal (seg)}}$$

Se para a determinação do ratio de protrombina for utilizado um plasma normal com um RP diferente de 1,0, há que tomar em consideração o RP desse plasma.

$$RP = \frac{\text{tempo de reacção da amostra (seg) x RP do plasma normal}}{\text{tempo de reacção do plasma normal (seg)}}$$

Usando o Índice Internacional de Sensibilidade (ISI), pode converter-se o ratio de protrombina em valores internacionais comparáveis. Desta maneira obtém-se o ratio normalizado internacional (INR): $INR = PR^{ISI}$

O Reagente Thromborel® S é calibrado em conformidade com preparações tromboplastínicas de referência internacionais mediante determinação de plasmas normais e plasmas de pacientes tratados com anticoagulantes orais na fase estável. O valor ISI para o reagente Thromborel® S é indicado na tabela de valores em função do lote.

Estabelecimento da curva de referência em % da norma

Para o cálculo do resultado em % da norma, por favor observe o manual de referência (instrução de aplicação) para o seu coagulómetro.

Fibrinogénio derivado

Se o Reagente Thromborel® S e um teste adequado forem utilizados juntamente com coagulómetros com medição foto-óptica da Siemens e coagulómetros Sysmex® , também se pode proceder à dedução do fibrinogénio através da análise da alteração do sinal óptico durante a determinação do tempo de Protrombina. Para esse efeito, a curva mestra para o fibrinogénio derivado da tabela de valores em função dos lotes, tem de ser introduzida como curva de calibração.

Limites à execução do teste

A partir de 0,6 U/ml, as amostras normais reforçadas com heparina deixam de estar presentes no intervalo de referência. Contudo, o Reagente Thromborel® S é adequado para o controlo da terapia sobreposta com heparina e anticoagulantes orais durante a fase de adaptação. Na terapia trombolítica podem ocorrer divergências entre o fibrinogénio derivado e a determinação de fibrinogénio sgundo Clauss, que devem ser tomadas em consideração no controlo terapêutico. Os inibidores como o anticoagulante lúpus podem influenciar o tempo de Tromboplastina e originar valores INR que não reproduzem o valor exacto da anticoagulação[5]. Além disso, os resultados podem ser afectados pelo anticoagulante escolhido (p. ex., oxalato em vez de citrato) e pela natureza da amostra (p. ex., hemolítica, lipémica, alimentação parenteral, etc.), que é particularmente significativa na determinação óptica do tempo de TP. As doses terapêuticas de hirudina ou outros inibidores directos de trombina originam tempos de coagulação prolongados[6-8].

A Siemens validou a utilização destes reagentes em vários analisadores, com o intuito de optimizar o desempenho do produto e satisfazer as especificações do produto. As modificações definidas pelo utilizador não são suportadas pela Siemens, na medida em que podem afectar o desempenho do sistema e os resultados do ensaio. Constitui responsabilidade do utilizador validar as modificações efectuadas nestas instruções ou em relação ao uso dos reagentes noutros analisadores que não os incluídos nas folhas de instruções de aplicação da Siemens ou nestas instruções de utilização.

Os resultados deste teste devem sempre ser interpretados em conjunto com o histórico médico do doente, estado clínico e outros dados de interesse.

Intervalos de referência

Os valores de indivíduos saudáveis variam de laboratório para laboratório em função do método usado. Por isso, cada laboratório deverá determinar intervalos de referência próprios, com base no processo e no coagulómetro usados.

Num estudo com pessoas aparentemente saudáveis (n = 138), foi determinado o seguinte intervalo de referência (5.- 95. percentil):

Sistema Sysmex® CA-7000: Central 90 % Intervalo de referência: 10,4 - 12,6 segundos

Fibrinogénio derivado[9]:	1,8 - 3,5 g/l
% da nomra[10]:	70 - 130 %

Intervalos terapêuticos

Os intervalos terapêuticos para o INR podem variar em função da respectiva indicação para uma terapia oral de anticoagulantes[2].

Características de performance do teste

Precisão

A precisão da determinação do tempo de TP depende fortemente do método usado. A precisão do Reagente Thromborel® S no sistema BCT** foi determinada com plasmas de controlo normais e patológicos durante 5 dias com determinações de 8 réplicas. Num estudo, o coeficiente de variação da série situou-se entre 0,7 % e 1,2 % e entre 1,5 % e 2,2 % no dia a dia.

Comparação de métodos

Uma comparação de Reagente Thromborel® S com a British Comparative Thromboplastin revelou um coeficiente de correlação de 0,979 com uma boa concordância numérica dos valores em % da norma[11].

Bibliografia

Veja o manual de instruções em inglês

* não está disponível nos EUA.

** BCT é uma marca comercial da Siemens Healthcare Diagnostics.

Thromborel, Dade e Ci-Trol são marcas comerciais da Siemens Healthcare Diagnostics.

Sysmex é uma marca registada da SYSMEX CORPORATION.

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

CE

Edição Junho 2008

Symbols Key / Symbolschlüssel / Explication des Symboles / Interpretazione simboli / Clave de los Símbolos / Chave dos Símbolos

	Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar / Não reutilizar
EXP CCYY-MM-DD	Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad / Prazo de validade
LOT	Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote / Código do lote
REF	Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo / Referência de catálogo
	Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleitdokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso / Atenção, consulte a documentação incluída
	Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabbricante / Fabricante / Fabricante
EC REP	Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Representante autorizado na Comunidade Europeia
	Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Contenuto sufficiente per "n" saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos / Conteúdo suficiente para "n" ensaios
IVD	*In Vitro* Diagnostic Medical Device / *In Vitro* Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic *in vitro* / Dispositivo medico-diagnostico *in vitro* / Producto sanitario para diagnóstico *in vitro* / Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*
	Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites da température / Limiti di temperatura / Límite de temperatura / Limites de temperatura
	Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso / Consulte as instruções de utilização
	Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril / Não estéril
	CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE
CONTENTS	Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido / Conteúdo
	Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución / Volume de reconstituição
LEVEL	Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel / Nível

2006-09_EFIGSP

© 2008 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH.
All rights reserved.